

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)


PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 473/30, A61K 31/522</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/11002</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. März 2000 (02.03.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05908</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 11. August 1999 (11.08.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 38 300.2 24. August 1998 (24.08.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHENKE, Thomas [DE/DE]; Mühlenstrasse 113, D-51469 Bergisch Gladbach (DE). HANING, Helmut [DE/DE]; Claudiusweg 3, D-42115 Wuppertal (DE). NIEWÖHNER, Ulrich [DE/DE]; Gartenstrasse 3, D-42929 Wermelskirchen (DE). ROSENTERER, Ulrich [DE/DE]; Obere Rutenbeck 6, D-42349 Wuppertal (DE). BISCHOFF, Erwin [DE/DE]; Pahlkestrasse 73, D-42115 Wuppertal (DE). SCHLEMMER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, D-42113 Wuppertal (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, D-42113 Wuppertal (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: 9-DIALKYLAMINO PURINONE DERIVATIVES</p> <p>(54) Bezeichnung: 9-DIALKYLAMINOPURINON-DERIVATE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>According to the invention, the 9-dialkylamino purinone derivatives are produced by condensing dialkylamino-substituted imidazoles with correspondingly substituted phenylacetic acid esters. The 9-dialkylamino purinone derivatives are suited as active ingredients in medicaments, especially in medicaments for treating cardiovascular and cerebrovascular diseases of peripheral blood vessel diseases and for treating diseases of the urogenital tract.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die 9-Dialkylaminopurinon-derivate werden hergestellt, indem man Dialkylamino substituierte Imidazole mit entsprechend substituierten Phenyllessigsäureestern kondensiert. Die 9-Dialkylaminopurinon-derivate eignen sich als Wirkstoffe in Arzneimitteln, insbesondere in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären und cerebrovaskulären Erkrankungen von peripheren Gefäßerkrankungen sowie von Erkrankungen des Urogenitaltraktes.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PL	Polen		
CN	China	KZ	Kasachstan	PT	Portugal		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SE	Schweden		
EE	Estland			SG	Singapur		

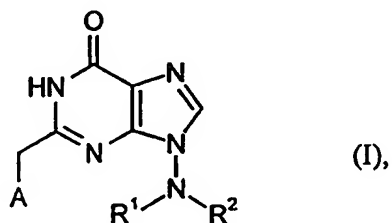
9-Dialkylaminopurinon-derivate

Die vorliegende Erfindung betrifft 9-Dialkylaminopurinon-derivate, ein Verfahren zu
5 ihrer Herstellung und ihre Verwendung in Arzneimitteln, insbesondere zur Behandlung von cardiovaskulären und cerebrovasculären Erkrankungen, peripheren Gefäß-
erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potente Inhibitoren von entweder einer
10 oder mehrere der cyclischen Guanosin 3',5'-monophosphat metabolisierenden Phosphodiesterasen (cGMP -PDE's). Entsprechend der Nomenklatur von Beavo und Reifsnyder (Trends in Pharmacol. Sci. 11, 150-155, 1990) handelt es sich um die Phosphodiesterase Isoenzyme PDE-I, PDE-II und PDE-V.

Ein Anstieg der cGMP-Konzentration kann zu heilsamen, antiaggregatorischen, anti-
15 thrombotischen, antiproliferativen, antivasospastischen, vasodilatierenden, natriure-
tischen und diuretischen Effekten führen. Es kann die Kurz- oder Langzeit-
modulation der vaskulären und kardialen Inotropie, den Herzrhythmus und die
kardiale Erregungsleitung beeinflussen (J.C. Stoclet, T. Keravis, N. Komars and C.
20 Kugnier, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995), 4 (11), 1081-1100).

Die vorliegende Erfindung betrifft jetzt 9-Dialkylaminopurinon-derivate der all-
gemeinen Formel (I)



25 in welcher

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

5 R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel $-NR^3$ enthalten kann,

worin

10

R^3 Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

15 A für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(D)_a-NR^4R^5$ substituiert sind,

20

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25

D einen Rest der Formel $-CO-$ oder $-SO_2-$ bedeutet,

und

30

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

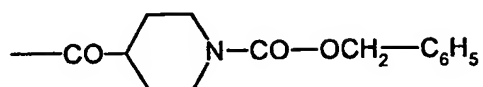
oder

R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

5

und

R^5 einen Rest der Formel



10

bedeutet

oder

15

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe -S, -O oder einen Rest der Formel -NR⁶ enthalten kann,

20

worin

R^6 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Carboxyl bedeutet,

25

und/oder wobei der Heterocyclus gegebenenfalls, auch über ein Kohlenstoffatom zusätzlich 1- bis 2-fach gleich oder verschieden durch die oben unter R^6 aufgeführten Reste oder durch eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ substituiert ist,

worin

5 R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder gerad-
 kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoff-
 atomen bedeuten

und deren Tautomere und Salze.

10 Die erfindungsgemäßen Stoffe können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Er-
findung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze
15 mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Phenylsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfon-
20 säure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet
25 sind von Ammoniak, oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in ver-
30 schiedenen stereochemischen Formen auftreten, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereo-

mere) verhalten. Die Erfindung betrifft sowohl die Antipoden als auch die Racemformen sowie die Diastereomerenmischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile trennen.

5

Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

10

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

15

Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert. Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

20

Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert. Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

25

30

Alkoxy-carbonyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter

Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl.

- 5 Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Acylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Acylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Acetoxy, Ethylcarbonyl oder n-
10 Propylcarbonyl.

- Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit des jeweiligen Substituenten im allgemeinen für einen aromatischen, gegebenenfalls benzokondensierten oder ungesättigten 5- bis 7-gliedrigen, vorzugsweise 5- bis 6-gliedrigen
15 Heterocyclus der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann, oder für einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus der gegebenenfalls ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S oder O enthalten kann. Beispielsweise seien genannt: Pyridin, Pyrimidyl, Piperazinyl, Thienyl, Furyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Pyridin, Thienyl, Morpholinyl und
20 Piperidinyl.

- Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

- 25 Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist,

5 oder

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatomen einen Pyrrolidiny-, Piperazinyl- oder Piperidinyling bilden, die gegebenenfalls, auch über ein Stickstoffatom, durch Phenyl oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

A für Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Hydroxy, Nitro, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(D)_a-NR^4R^5$ substituiert sind,

worin

20 a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D einen Rest der Formel $-CO-$ oder $-SO_2-$ bedeutet,

und

25

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

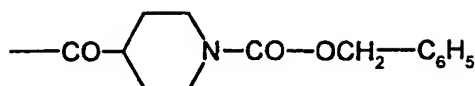
30

R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

R⁵ einen Rest der Formel

5



bedeutet,

oder

10

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatomen einen Morpholin-, Pyrrolidin-, Piperidin-, Piperazin-, N-Methylpiperidin- oder N-Methylpiperazinring bilden, die gegebenenfalls zusätzlich 1- bis 2-fach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder Carboxy substituiert sind,

15

und deren Tautomere und Salze.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

R¹ für Methyl oder Ethyl steht,

25

R² für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist,

oder

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidiny- oder Piperidiny-
ring bilden,

- 5 A für Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder
verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder
durch eine Gruppe der Formel $-(D)_a-NR^4R^5$ substituiert sind,

10 worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D einen Rest der Formel $-CO-$ oder $-SO_2-$ bedeutet,

15

und

R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl
bedeuten,

20

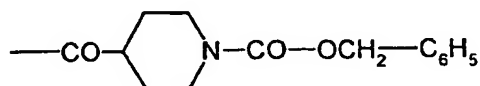
oder

R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

25

und

R^5 einen Rest der Formel



bedeutet,

oder

5 R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatomen einen Morpholin-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl, N-Methylpiperidinyl oder N-Methylpiperazinylring bilden,

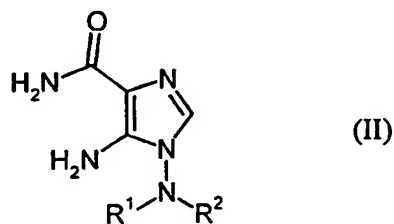
und deren Tautomere und Salze.

10

Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man

Verbindungen der allgemeinen Formel (II),

15



in welcher

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

20

durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



25

in welcher

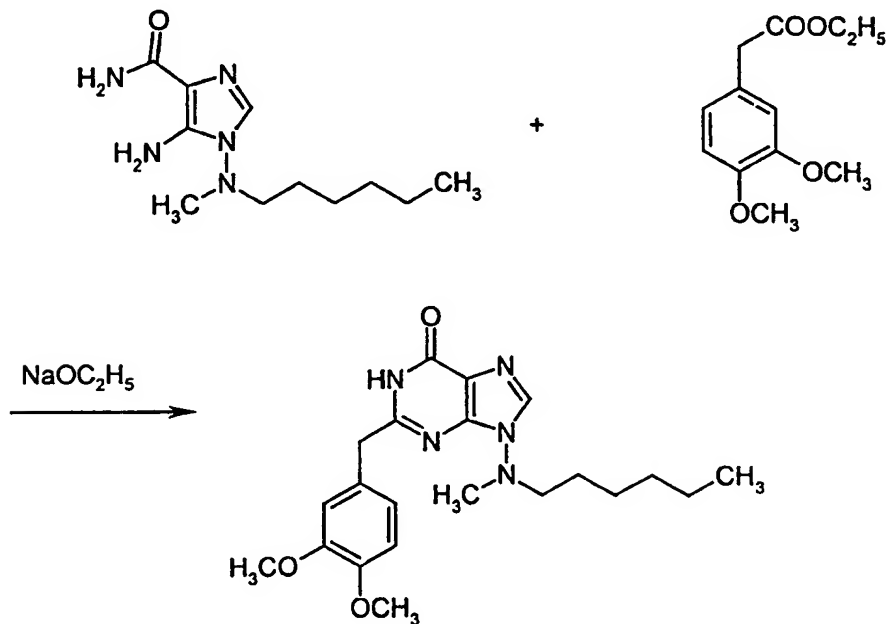
A die oben angegebene Bedeutung hat

und

5 R^7 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht,

in inerten Lösemitteln in Gegenwart einer Base cyclisiert.

10 Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:



15 Als Lösemittel eignen sich niedermolekulare Alkohole, wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder iso-Propanol, wobei Ethanol bevorzugt ist.

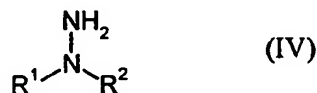
Als Basen für das Verfahren eignen sich Alkoholate, wie beispielsweise Natrium-methanolat, -ethanolat, -isopropylat oder Kalium-tert.butylat. Bevorzugt ist Natrium-methanolat.

Die Base wird in einer Menge von 2 bis 8 mol, bevorzugt von 3 mol bis 6 mol jeweils bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

- 5 Das Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +180°C, bevorzugt von +30°C bis +150°C durchgeführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck zu
10 arbeiten (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind neu und können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man Aminocyanoacetamid mit Ortho-ameisensäuretrimethyl- oder -triethylester umsetzt und das Reaktionsprodukt in
15 einem zweiten Schritt mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

- 20 R¹ und R² die oben angegebene Bedeutung haben,

in inerten Lösemitteln umgesetzt.

Als Lösemittel für die einzelnen Schritte dieses Verfahrens eignen sich die üblichen
25 organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlor-

benzol, oder Essigester, Dimethylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Acetonitril, Aceton, Dimethoxyethan, oder Alkohole, wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol oder Pyridin. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Besonders bevorzugt sind Acetonitril und Pyridin.

5

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +180°C, bevorzugt von +30°C bis +150°C durchgeführt.

10

Die erfindungsgemäßen Verfahrensschritte werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Überdruck oder bei Unterdruck zu arbeiten (z.B. in einem Bereich von 0,5 bis 5 bar).

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III) und (IV) sind größtenteils bekannt und können nach üblichen Methoden hergestellt werden.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

20

Sie inhibieren entweder eine oder mehrere der c-GMP metabolisierenden Phosphodiesterasen (PDE I, PDE II und PDE V). Dies führt zu einem Anstieg von c-GMP. Die differenzierte Expression der Phosphodiesterasen in verschiedenen Zellen, Geweben und Organen, ebenso wie die differenzierte subzelluläre Lokalisation dieser Enzyme, ermöglichen in Verbindung mit den erfindungsgemäßen selektiven Inhibitoren, eine selektive Adressierung der verschiedenen von cGMP regulierten Vorgänge.

25

30

Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), ANP (atrial natriuretic peptide), von Nitrovasodilatoren und allen anderen Substanzen, die auf eine andere Art als Phosphodiesterase-Inhibitoren die cGMP-Konzentration erhöhen.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks, neuronaler Hypertonie, stabiler und instabiler Angina, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass eingesetzt werden. Weiterhin können sie auch Bedeutung für cerebrovaskuläre Erkrankungen haben. Die relaxierende Wirkung auf glatte Muskulatur macht sie geeignet für die Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der weiblichen sexuellen Dysfunktion.

Aktivität der Phosphodiesterasen (PDE's)

Die c-GMP stimulierbare PDE II, die c-GMP hemmbare PDE III und die cAMP spezifische PDE IV wurden entweder aus Schweine- oder Rinderherzmyokard isoliert. Die Ca^{2+} -Calmodulin stimulierbare PDE I wurde aus Schweineaorta, Schweinehirn oder bevorzugt aus Rinderaorta isoliert. Die c-GMP spezifische PDE V wurde aus Schweinedünndarm, Schweineaorta, humanen Blutplättchen und bevorzugt aus Rinderaorta gewonnen. Die Reinigung erfolgte durch Anionenaustauschchromatographie an MonoQ^R Pharmacia im wesentlichen nach der Methode von M. Hoey and Miles D. Houslay, Biochemical Pharmacology, Vol. 40, 193-202 (1990) und C. Lugman et al. Biochemical Pharmacology Vol. 35 1743-1751 (1986).

Die Bestimmung der Enzymaktivität erfolgt in einem Testansatz von 100 µl in 20 mM Tris/HCl-Puffer pH 7,5 der 5 mM MgCl_2 , 0,1 mg/ml Rinderserumalbumin und entweder 800 Bq $^3\text{HcAMP}$ oder $^3\text{HcGMP}$ enthält. Die Endkonzentration der entsprechenden Nucleotide ist 10^{-6} mol/l. Die Reaktion wird durch Zugabe des Enzyms

gestartet, die Enzymmenge ist so bemessen, daß während der Inkubationszeit von 30 min ca 50 % des Substrates umgesetzt werden. Um die cGMP stimulierbare PDE II zu testen, wird als Substrat $^3\text{HcAMP}$ verwendet und dem Ansatz 10^{-6} mol/l nicht markiertes cGMP zugesetzt. Um die Ca-Calmodulinabhängige PDE I zu testen, werden dem Reaktionsansatz noch CaCl_2 1 μM und Calmodulin 0,1 μM zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 100 μl Acetonitril, das 1 mM cAMP und 1 mM AMP enthält, gestoppt. 100 μl des Reaktionsansatzes werden auf der HPLC getrennt und die Spaltprodukte "Online" mit einem Durchflußscintillationszähler quantitativ bestimmt. Es wird die Substanzkonzentration gemessen, bei der die Reaktionsgeschwindigkeit um 50 % vermindert ist. Zusätzlich wurde zur Testung der "Phosphodiesterase [^3H] cAMP-SPA enzyme assay" und der "Phosphodiesterase [^3H] cGMP-SPA enzyme assay" der Firma Amersham Life Science verwendet. Der Test wurde nach dem vom Hersteller angegebenen Versuchsprotokoll durchgeführt. Für die Aktivitätsbestimmung der PDE2 wurde der [^3H] cAMP SPA assay verwendet, wobei dem Reaktionsansatz 10^{-6} M cGMP zur Aktivierung des Enzyms zugegeben wurde. Für die Messung der PDE1 wurden Calmodulin 10^{-7} M und CaCl_2 1 μM zum Reaktionsansatz zugegeben. Die PDE5 wurde mit dem [^3H] cGMP SPA assay gemessen.

20 Inhibition der Phosphodiesterasen in vitro

Bsp.-Nr.	PDE I IC ₅₀ [nM]	PDE II IC ₅₀ [nM]	PDE V IC ₅₀ [nM]
3	500	100	>1000
5	1000	100	>1000
6	1000	300	300
7	300	50	>1000

Grundsätzlich führt die Inhibition einer oder mehrerer Phosphodiesterasen dieses Typs zu einer Erhöhung der cGMP-Konzentration. Dadurch sind die Verbindungen

interessant für alle Therapien, in denen eine Erhöhung der cGMP-Konzentration als heilsam angenommen werden kann.

5 Die Untersuchung der kardiovaskulären Wirkungen wurden an SH-Ratten und Hunden durchgeführt. Die Substanzen wurden intravenös oder oral appliziert.

Die Untersuchung auf erektionsauslösende Wirkung wurde am wachen Kaninchen durchgeführt [Naganuma H, Egashira T, Fuji J, Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 20, 177-183 (1993)]. Die Substanzen wurden intravenös, oral
10 oder parenteral appliziert.

Die neuen Wirkstoffe sowie ihre physiologisch unbedenklichen Salze (z.Bsp. Hydrochloride, Maleinate oder Lactate) können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate,
15 Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

20 Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als
25 Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, z.Bsp.perlingual, buccal, intravenös, nasal, rektal oder inhalativ.

30 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den unten genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Appli-

kationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der unten genannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

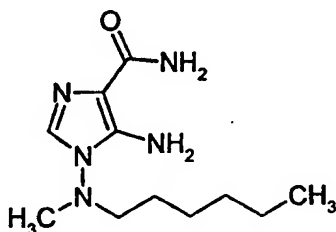
Für die Anwendung beim Menschen werden bei oraler Administration Dosierungen von 0,001 bis 50 mg/kg vorzugsweise 0,01 mg/kg bis 20 mg/kg sinnvollerweise verabreicht. Bei parenteraler Administration ist eine Dosierung von 0,001 mg/kg bis 0,5 mg/kg sinnvoll.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch zur Anwendung in der Tiermedizin geeignet. Für Anwendungen in der Tiermedizin können die Verbindungen oder ihre nicht toxischen Salze in einer geeigneten Formulierung in Übereinstimmung mit den allgemeinen tiermedizinischen Praxen verabreicht werden. Der Tierarzt kann die Art der Anwendung und die Dosierung nach Art des zu behandelnden Tieres festlegen.

Ausgangsverbindungen**Beispiel I**

5-Amino-1-[(N-hexyl-N-methyl)-amino]-imidazol-4-carbonsäureamid

5



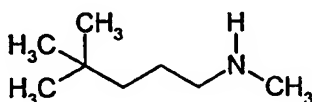
Man erhitzt 1,6 g (16 mmol) Aminocyanacetamid mit 1,3 g Pyridin und 2,4 g (22,6 mmol) Ortho-ameisensäuretrimethylester in 50 ml Acetonitril eine Stunde unter Rückfluß. Dazu gibt man 2,1 g (16 mmol) N-Hexyl-N-methylhydrazin und erhitzt eine Stunde unter Rückfluß. Man engt ein und chromatografiert den Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 95:5.

Ausbeute: 0,43 g (11,3 % der Theorie)
¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 0,88[t, J=7,5Hz; 1,25[8]m; 2,86[3]s; 3,0[2]t, J=7Hz; 4,5[1]bs; 5,14[2]bs; 6,45[1]bs; 7,25[1]s;

15

Beispiel II

N-Methyl-N-4,4-dimethylpentylamin



20

Man legt 31,8 g (0,3 mol) Benzaldehyd in 150 ml Toluol vor und tropft bei maximal 30°C 34,6 g (0,3 mol) 4,4-Dimethylpentylamin hinzu. Man rührt zwei Stunden bei Raumtemperatur nach, trennt die organische Phase ab, trocknet sie über Natriumsulfat und engt ein. Man setzt erneut 28,7 g (0,28 mol) Benzaldehyd hinzu und tropft

25

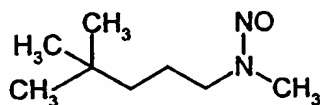
- 20,2 g (0,16 mol) Dimethylsulfat zu. Man erwärmt auf 50°C und tropft weitere 20,2 g (0,16 mol) Dimethylsulfat hinzu. Anschließend rührt man noch 30 Minuten bei Raumtemperatur, gießt auf 300 ml Eiswasser, extrahiert die wässrige Phase zweimal mit Diethylether und stellt mit konzentrierter Natronlauge auf pH 12. Man extrahiert mehrfach mit Diethylether, trocknet über Kaliumcarbonat, engt ein und destilliert.

Ausbeute: 14,4 g (37 % der Theorie)

Siedepunkt: 24-30°C/ 6 mbar

10 Beispiel III

(N-Methyl-N-4,4-dimethylpentyl)-nitrosamin



- 15 Man löst 14,3 g (0,11 mol) N-Methyl-N-4,4-dimethylpentylamin in 16,5 ml Essigsäure und 55 ml Wasser und tropft gleichzeitig 23,1 g Natriumnitrit in 55 ml Wasser und 12,6 ml Essigsäure in 33 ml Wasser zu. Man rührt zwei Stunden bei 60°C, extrahiert dreimal mit Diethylether, wäscht die organische Phase mit Hydrogencarbonat-Lösung, trocknet über Natriumsulfat, engt ein und destilliert.

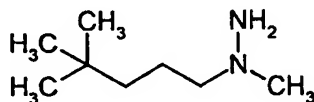
20 Ausbeute: 14,6 g (84 % der Theorie)

Siedepunkt: 60-70°C/1 mbar

Beispiel IV

(N-Methyl-N-4,4-dimethylpentyl)-hydrazin

25



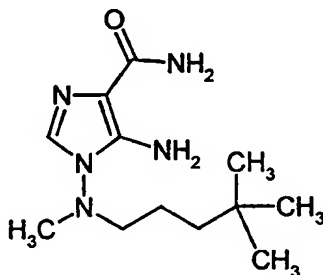
Man legt 138 ml (0,138 mol) einmolare Lithiumalanatlösung in Tetrahydrofuran vor, erhitzt unter Rückfluß und tropft 14,6 g (92,2 mmol) (N-Methyl-N-4,4-dimethylpentyl)-nitrosamin in 90 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzu. Man erhitzt über Nacht unter Rückfluß, tropft dann nacheinander je 5,5 ml Wasser, 15 %ige Kalilauge und wieder Wasser hinzu, saugt die Salze ab und kocht sie mehrfach mit Tetrahydrofuran aus. Die Filtrate werden eingeeengt und der Rückstand destilliert.

Ausbeute: 2,8 g (21 % der Theorie)

Siedepunkt: 85-90°C/100 mbar

10 Beispiel V

5-Amino-1-[(N-methyl-N-4,4-dimethylpentyl)-amino]-imidazol-4-carbonsäureamid



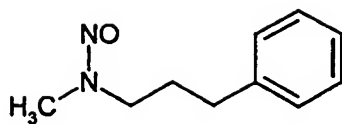
15 Man erhitzt 1,92 g (19,34 mmol) Aminocyanacetamid mit 0,16 g Pyridin und 2,95 g (27,1 mmol) Orthoameisensäuretrimethylester in 40 ml Acetonitril eine Stunde unter Rückfluß. Dazu gibt man 2,79 g (19,34 mmol) (N-Methyl-N-4,4-dimethylpentyl)-hydrazin und erhitzt eine Stunde unter Rückfluß. Man engt ein und chromatografiert den Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 8:1.

20 Ausbeute: 1,58 g (32 % der Theorie)

R_F-Wert: 0,45

Beispiel VI

(N-Methyl-N-3-phenylpropyl)-nitrosamin



Analog Beispiel III werden 15 g (0,1 mol) N-Methyl-N-(3-phenylpropyl)-amin mit Natriumnitrit in wässriger Essigsäure zum Nitrosamin umgesetzt.

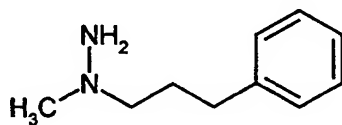
5 Ausbeute: 16,3 g (91 % der Theorie)

Siedepunkt: 95°C/0,1 mbar

Beispiel VII

(N-Methyl-N-3-phenylpropyl)-hydrazin

10



Analog Beispiel IV werden 16 g (90 mmol) (N-Methyl-N-3-phenylpropyl)-nitrosamin mit Lithiumalanat reduziert.

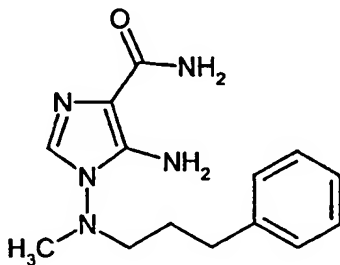
15 Ausbeute: 13,6 g (92 % der Theorie)

Siedepunkt: 60°C/0,1 mbar

Beispiel VIII

5-Amino-1-[(N-methyl-N-3-phenylpropyl)-amino]-imidazol-4-carbonsäureamid

20



Analog Beispiel I werden 8,2 g (50 mmol) (N-Methyl-N-3-phenylpropyl)-hydrazin mit Ortho-ameisensäuretrimethylester und Aminocyanacetamid in Acetonitril umgesetzt.

Ausbeute: 1,8 g (13,2 % der Theorie)

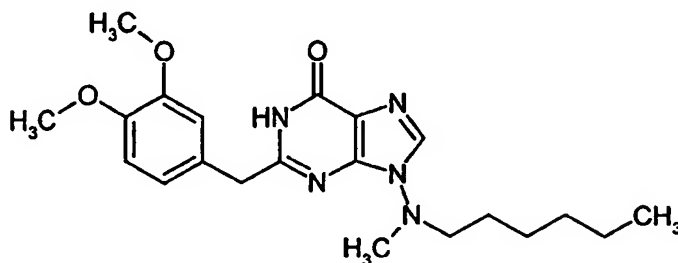
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1,7[2]\text{m}$; $2,63[2]\text{t}$, $J=8\text{Hz}$; $2,84[3]\text{s}$; $3,0[2]\text{t}$, $J=8\text{Hz}$; $5,13[3]\text{bs}$; $6,48[1]\text{b}$; $7,1-7,3[6]\text{m}$

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-9-[(N-hexyl-N-methyl)-amino]-1,9-dihydropurin-6-on

5



Man löst 144 mg (6,26 mmol) Natrium in 50 ml absolutem Ethanol, setzt 0,3 g (1,25 mmol) 5-Amino-1-[(N-methyl-N-hexyl)-amino]-imidazol-4-carbonsäureamid und 0,7 g (3,13 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylessigsäureethylester hinzu und erhitzt über Nacht unter Rückfluß. Man engt ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf, stellt mit 1N-Salzsäure auf pH 7 ein, extrahiert dreimal mit Chloroform, trocknet mit Natriumsulfat, engt ein und chromatografiert an Kieselgel mit Methylencchlorid/Methanol 95:5.

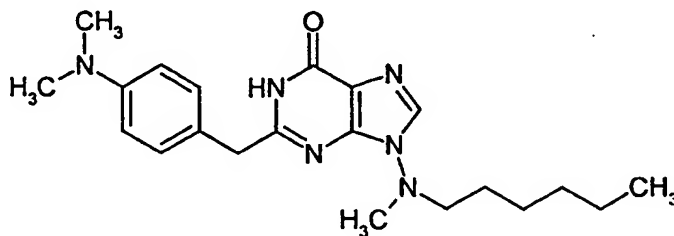
15 Ausbeute: 0,1 g (20 % der Theorie)

Schmelzpunkt: 165°C

Beispiel 2

2-(4-Dimethylaminobenzyl)-9-[(N-hexyl-N-methyl)-amino]-1,9-dihydropurin-6-on

20



Analog zur Herstellung des Beispiels 1 setzt man 15 mg (0,06 mmol) 5-Amino-1-[(N-hexyl-N-methyl)-amino]-imidazol-4-carbonsäureamid mit 30,1 mg (0,156 mmol) 4-Dimethylaminophenyllessigsäureethylester um.

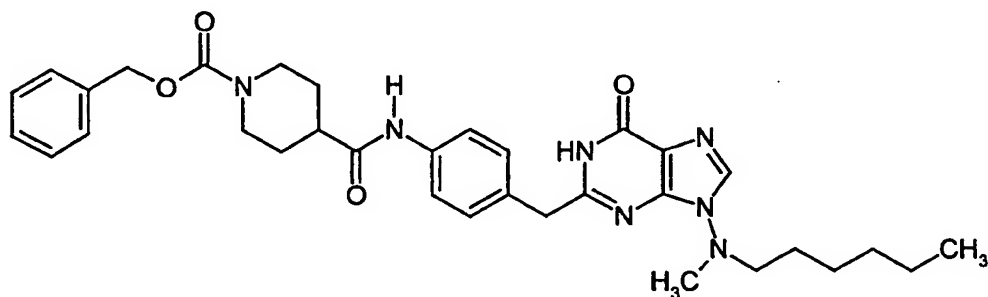
Ausbeute: 1,5 mg (6,2 % der Theorie)

5 R_f-Wert: 0,3 (Methylenchlorid/Methanol 95:5)

Beispiel 3

2-[4-(1-Benzylloxycarbonylpiperidin-4-carboxamido)-benzyl]-9-[(N-hexyl-N-methyl)-amino]-1,9-dihydropurin-6-on

10



Analog zur Herstellung des Beispiels 1 setzt man 15 mg (0,06 mmol) 5-Amino-1-[(N-hexyl-N-methyl)-amino]-imidazol-4-carbonsäureamid mit 64,2 mg (0,156mmol)

15 4-(1-Benzylloxycarbonylpiperidin-4-carboxamido)-phenyllessigsäuremethylester um.

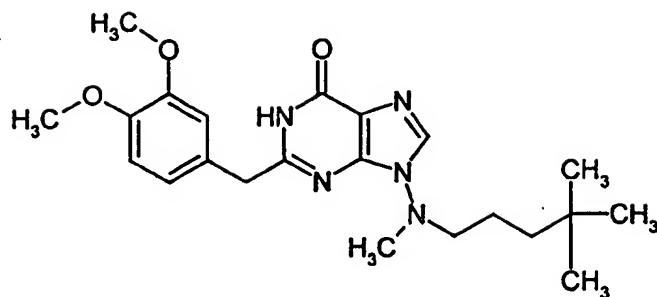
Ausbeute: 1,5 mg (4 % der Theorie)

R_f-Wert: 0,25 (Methylenchlorid/Methanol 95:5)

20

Beispiel 4

2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-9-[(N-methyl-N-4,4-dimethylpentyl)-amino]-1,9-dihydropurin-6-on



Analog zur Herstellung des Beispiels 1 setzt man 0,5 g (1,97 mmol) 5-Amino-1-[(N-methyl-N-4,4-dimethylpentyl)-amino]-imidazol-4-carbonsäureamid mit 1,23 g (4,94 mmol) 3,4 Dimethoxyphenylelessigsäureethylester um.

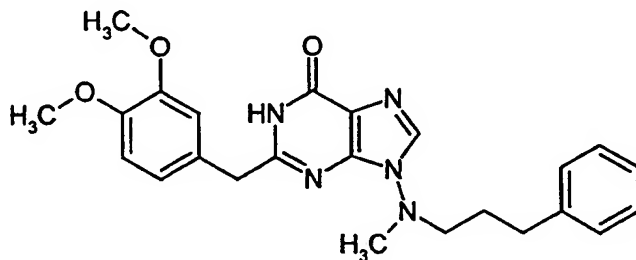
Ausbeute: 0,18 g (22,1 % der Theorie)

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 0,81[9]s; 1,24[4]m; 3,14[3]s; 3,3[2]m; 3,83[3]s; 3,87[3]s; 4,08[2]s; 6,81[1]d, J=9Hz; 7,0[1]dd, J₁=9Hz, J₂=2Hz; 7,08[1]d, J=2Hz; 7,79[1]s; 11,88[1]bs;

10

Beispiel 5

2-(3,4-Dimethoxybenzyl)-9-[(N-methyl-N-3-phenylpropyl)-amino]-1,9-dihydro-purin-6-on



15

Analog zur Herstellung des Beispiels 1 setzt man 0,3 g (1,1 mmol) 5-Amino-1-[(N-methyl-N-3-phenylpropyl)-amino]-imidazol-4-carbonsäureamid mit 0,68 g (2,75 mmol) 3,4-Dimethoxyphenylelessigsäureethylester um.

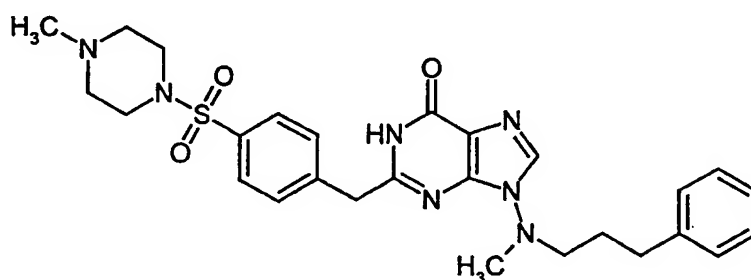
Ausbeute: 0,15 g (31,5 % der Theorie)

20

¹H-NMR (200MHz, CDCl₃): δ = 1,63[2]p, J=7,5Hz; 2,68[2]t, J=7,5Hz; 3,15[3]s; 3,33[2]t, J=7,5Hz; 3,85[6]s; 4,03[2]s; 6,78[1]d, J=9Hz; 6,92-7,32[7]m; 7,8[1]s; 11,65[1]bs;

5 Beispiel 6

2-[4-(4-Methylpiperazino-1-sulfonyl)-benzyl]9-[(N-methyl-N-3-phenylpropyl)-amino]-1,9-dihydropurin-6-on



10

Analog zur Herstellung des Beispiels 1 setzt man 15 mg (0,055mmol) 5-Amino-1-[(N-methyl-N-3-phenylpropyl)-amino]-imidazol-4-carbonsäureamid mit 44,7 mg (0,137 mmol) 4-(4-Methylpiperazino-1-sulfonyl)-phenylelessigsäureethylester um.

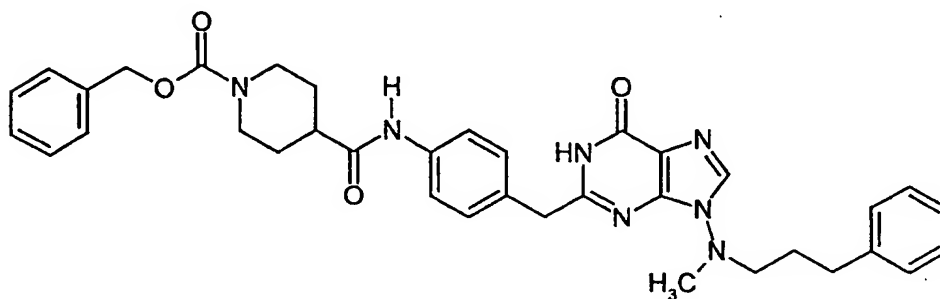
Ausbeute: 1,2 mg (4,1 % der Theorie)

15 R_f-Wert: 0,3 (Methylenchlorid/Methanol 95:5)

Beispiel 7

2-[4-(1-Benzyloxycarbonylpiperidin-4-carboxamido)-benzyl]9-[(N-methyl-N-3-phenylpropyl)-amino]-1,9-dihydropurin-6-on

20



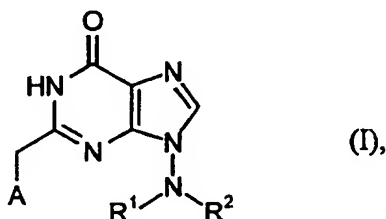
Analog zur Herstellung des Beispiels 1 setzt man 15 mg (0,055 mmol) 5-Amino-1-
[(N-methyl-N-3-phenylpropyl)-amino]-imidazol-4-carbonsäureamid mit 56,2 mg
(0,137 mmol) 4-(1-Benzoyloxycarbonylpiperidin-4-carboxamido)-phenylelessigsäure-
5 methylester um.

Ausbeute: 2,7 mg (7,7 % der Theorie)

R_F-Wert: 0,25 (Methylenchlorid/Methanol 95:5)

Patentansprüche

1. 9-Dialkylaminopurinon-derivate der allgemeinen Formel (I)



in welcher

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel $-NR^3$ enthalten kann,

worin

R^3 Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

A für Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder für einen 5- bis 6-gliedrigen, aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, Trifluormethyl, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(D)_a-NR^4R^5$ substituiert sind,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

5

D einen Rest der Formel -CO- oder -SO₂- bedeutet,

und

10

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

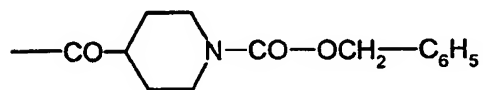
15

R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat,

und

20

R⁵ einen Rest der Formel



bedeutet

25

oder

R⁴ und R⁵ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein

weiteres Heteroatom aus der Reihe -S, -O oder einen Rest der Formel -NR⁶ enthalten kann,

worin

5

R⁶ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder Carboxyl bedeutet,

10

und/oder wobei der Heterocyclus gegebenenfalls, auch über ein Kohlenstoffatom zusätzlich 1- bis 2-fach gleich oder verschieden durch die oben unter R⁶ aufgeführten Reste oder durch eine Gruppe der Formel -NR⁷R⁸ substituiert ist,

15

worin

R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten

20

und deren Tautomere und Salze.

2. 9-Dialkylaminopurinon-derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß

25

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist,

30

oder

R¹ und R² gemeinsam mit dem Stickstoffatomen einen Pyrrolidiny-,
Piperaziny- oder Piperidinyrings bilden, die gegebenenfalls, auch über
ein Stickstoffatom, durch Phenyl oder durch geradkettiges oder ver-
zweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

5

A für Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-
fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Trifluor-
methyl, Hydroxy, Nitro, Carboxy, geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoff-
atomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(D)_a-NR^4R^5$ substituiert
sind,

10

worin

15

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D einen Rest der Formel $-CO-$ oder $-SO_2-$ bedeutet,

und

20

R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, gerad-
kettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoff-
atomen bedeuten,

25

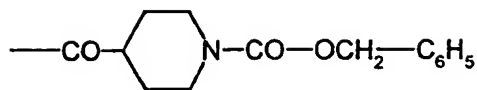
oder

R⁴ die oben angegebene Bedeutung hat,

und

30

R⁵ einen Rest der Formel



bedeutet,

5

oder

10

R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatomen einen Morpholin-, Pyrrolidinyl-, Piperidinyl-, Piperazinyl, N-Methylpiperidinyl oder N-Methylpiperazinylring bilden, die gegebenenfalls zusätzlich 1- bis 2-fach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder Carboxy substituiert sind,

15

und deren Tautomere und Salze.

3. 9-Dialkylaminopurinon-derivate nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß

20

R^1 für Methyl oder Ethyl steht,

R^2 für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist,

25

oder

R^1 und R^2 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Pyrrolidinyl- oder Piperidinylring bilden,

A für Phenyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Gruppe der Formel $-(D)_a-NR^4R^5$ substituiert sind,

worin

a eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

D einen Rest der Formel $-CO-$ oder $-SO_2-$ bedeutet,

und

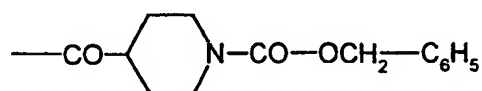
R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl oder Ethyl bedeuten,

oder

R^4 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

R^5 einen Rest der Formel



bedeutet,

oder

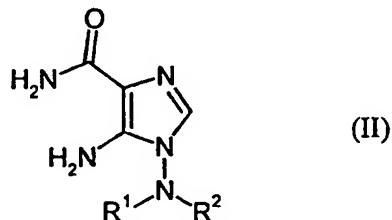
R^4 und R^5 gemeinsam mit dem Stickstoffatomen einen Morpholin-,
Pyrrolidiny-, Piperidiny-, Piperaziny-, N-Methylpiperidiny-
oder N-Methylpiperazinyrings bilden,

5

und deren Tautomere und Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von 9-Dialkylaminopurinon-derivate nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel (II),

10



in welcher

15

R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben,

durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



20

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

25

und

R⁷ für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen steht,

in inerten Lösemitteln in Gegenwart einer Base cyclisiert.

5

5. Arzneimittel enthaltend ein oder mehrere 9-Dialkylaminopurinon-derivate nach den Ansprüchen 1 bis 3 in Kombination mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

10

6. Verwendung eines oder mehrerer 9-Dialkylaminopurinon-derivate nach den Ansprüchen 1 bis 3 in Kombination mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen zur Herstellung eines Arzneimittels.

15

7. Verwendung eines oder mehrere 9-Dialkylaminopurinon-derivate nach den Ansprüchen 1 bis 3 in Kombination mit üblichen Hilfs- und Trägerstoffen zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks, neuronaler Hypertonie, stabiler und instabiler Angina, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorischen und ischämischen Attacken, Angina pectoris, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen nach Thrombolysetherapie, percutaner transluminaler Angioplastie (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA) und Bypass sowie zur Behandlung von Erkrankungen des Urogenitalsystems wie Prostatahypertrophie, Inkontinenz sowie insbesondere zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der weiblichen sexuellen Dysfunktion.

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/05908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D473/30 A61K31/522

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	C. TEMPLE ET AL.: "Synthesis of potential antimalarial agents. The preparation of 6-substituted 9-{4-(diethylamino)-1-methylbutylamino}-9H-purines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., vol. 5, no. 5, 1968, pages 711-713, XP002123576 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X the whole document	1-6
A	EP 0 722 943 A (BAYER AG) 24 July 1996 (1996-07-24) claims	1-7
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 November 1999

Date of mailing of the international search report

03/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chouly, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. l. Application No

PCT/EP 99/05908

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 00453 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US); PFIZER RES & DEV (IE); TERRETT NICHOLAS K) 6 January 1994 (1994-01-06) claims	1-7
A	J.A. MONTGOMERY ET AL.: "Synthesis of potential anticancer agents. 9-Aminohypoxanthine and related compounds" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., vol. 82, 1960, pages 4592-4596, XP002123577 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0002-7863 the whole document	1-6
A	M.R. HARNDEN ET AL.: "Pyrrolidine analogues of 2',3'-dideoxynucleodides:synthesis via 9-aminopurines and 1-aminopyrimidines" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., vol. 9, 1991, pages 2073-2079, XP002123578 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB ISSN: 0300-922X the whole document	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 99/05908

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claim No. 7 relates to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No

PCT/EP 99/05908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0722943 A	24-07-1996	DE 19501480 A	25-07-1996
		AU 4097796 A	25-07-1996
		BG 61729 B	30-04-1998
		BG 100291 A	31-07-1996
		BR 9600149 A	06-01-1998
		CA 2167349 A	20-07-1996
		CN 1138583 A	25-12-1996
		CZ 9600168 A	14-08-1996
		FI 960226 A	20-07-1996
		HR 960009 A	31-12-1997
		HU 9600107 A	28-05-1997
		IL 116771 A	20-06-1999
		JP 8231546 A	10-09-1996
		NO 960221 A	22-07-1996
		NZ 280829 A	27-04-1998
		PL 312353 A	22-07-1996
		SG 47379 A	17-04-1998
		SK 7696 A	07-08-1996
		TR 960701 A	21-08-1996
		US 5866571 A	02-02-1999
		ZA 9600399 A	14-08-1996
WO 9400453 A	06-01-1994	AT 143961 T	15-10-1996
		CA 2139109 A,C	06-01-1994
		DE 69305344 D	14-11-1996
		DE 69305344 T	20-02-1997
		DK 647227 T	18-11-1996
		EP 0647227 A	12-04-1995
		ES 2092316 T	16-11-1996
		FI 946083 A	23-12-1994
		GR 3021878 T	31-03-1997
		JP 2544903 B	16-10-1996
		JP 7504681 T	25-05-1995
		US 5734053 A	31-03-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 99/05908

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D473/30 A61K31/522

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	C. TEMPLE ET AL.: "Synthesis of potential antimalarial agents. The preparation of 6-substituted 9-{4-(diethylamino)-1-methylbutylamino}-9H-purines" JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY., Bd. 5, Nr. 5, 1968, Seiten 711-713, XP002123576 HETEROCORPORATION. PROVO., US ISSN: 0022-152X das ganze Dokument	1-6
A	EP 0 722 943 A (BAYER AG) 24. Juli 1996 (1996-07-24) Ansprüche	1-7
	-/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindeterischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

23. November 1999

Abenddatum des internationalen Recherchenberichts

03/12/1999

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Chouly, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05908

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 00453 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US); PFIZER RES & DEV (IE); TERRETT NICHOLAS K) 6. Januar 1994 (1994-01-06) Ansprüche	1-7
A	J.A. MONTGOMERY ET AL.: "Synthesis of potential anticancer agents. 9-Aminohypoxanthine and related compounds" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY., Bd. 82, 1960, Seiten 4592-4596, XP002123577 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, DC., US ISSN: 0002-7863 das ganze Dokument	1-6
A	M.R. HARNDEN ET AL.: "Pyrrolidine analogues of 2',3'-dideoxynucleodides:synthesis via 9-aminopurines and 1-aminopyrimidines" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1., Bd. 9, 1991, Seiten 2073-2079, XP002123578 CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH., GB ISSN: 0300-922X das ganze Dokument	1-4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/ 05908

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. 7
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl Anspruch 7
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05908

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0722943 A	24-07-1996	DE 19501480 A	25-07-1996
		AU 4097796 A	25-07-1996
		BG 61729 B	30-04-1998
		BG 100291 A	31-07-1996
		BR 9600149 A	06-01-1998
		CA 2167349 A	20-07-1996
		CN 1138583 A	25-12-1996
		CZ 9600168 A	14-08-1996
		FI 960226 A	20-07-1996
		HR 960009 A	31-12-1997
		HU 9600107 A	28-05-1997
		IL 116771 A	20-06-1999
		JP 8231546 A	10-09-1996
		NO 960221 A	22-07-1996
		NZ 280829 A	27-04-1998
		PL 312353 A	22-07-1996
		SG 47379 A	17-04-1998
		SK 7696 A	07-08-1996
		TR 960701 A	21-08-1996
		US 5866571 A	02-02-1999
		ZA 9600399 A	14-08-1996
WO 9400453 A	06-01-1994	AT 143961 T	15-10-1996
		CA 2139109 A,C	06-01-1994
		DE 69305344 D	14-11-1996
		DE 69305344 T	20-02-1997
		DK 647227 T	18-11-1996
		EP 0647227 A	12-04-1995
		ES 2092316 T	16-11-1996
		FI 946083 A	23-12-1994
		GR 3021878 T	31-03-1997
		JP 2544903 B	16-10-1996
		JP 7504681 T	25-05-1995
		US 5734053 A	31-03-1998

THIS PAGE BLANK (USPTO)